Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Die Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität mit der Acholest-Methode und ihre Bedeutung für die künstliche Muskelerschlaffung mit Succinylbischolin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Klaus Barakoff

aus Russe/Bulgarien

1963

7515

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. D i c k

Die Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität mit der Acholest-Methode und ihre Bedeutung für die künstliche Muskelerschlaffung mit Succinylbischolin

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

K l a u s B a r a k o f f

aus Russe / Bulgarien

1 9 6 3

Dekan: Professor Dr. Dr. E. F r ö h l i c h

Berichterstatter: Professor Dr. W. D i c k

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 1

Physiologische Vorbemerkungen

1. Acetylcholin und Relaxation 1
2. Die Cholinesterasen 2
3. Das Succinyl-bis-cholin 5
4. Die Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität 6

Problemstellung 7

Methodik 9

I. Die Acholest-Methode 9

II. Die manometrische Methode mit der Warburg-Apparatur 11

III. Die Bestimmung der Relaxationsdauer 12

Ergebnisse 13

Kasuistik 18

Diskussion 19

Zusammenfassung 25

Literaturverzeichnis 27

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0083

Einleitung

Über den Einfluss der Serumcholinesterase (SChE) auf die Relaxationsdauer von Succinyl-bis-cholin sind die Ansichten in der Literatur uneinheitlich. Für die Anaesthesiepraxis ist es jedoch nicht ohne Bedeutung zu wissen, in wieweit die Succinylbischolin-Wirkung von der SChE-Aktivität abhängig ist. Denn sollte tatsächlich eine solche Abhängigkeit bestehen, dann ließe sich durch präoperative Fermentbestimmung bei Patienten mit verminderter SChE-Aktivität eine verlängerte Relaxationsdauer durch entsprechende Maßnahmen vermeiden. In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, durch eine grössere Anzahl von Untersuchungen mit einer vereinfachten Methode der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen.

I. Physiologische Vorbemerkungen

1. Acetylcholin und Relaxation

Beim Eintreffen eines Impulses am Ende eines motorischen Nerven wird an der motorischen Endplatte Acetylcholin (ACh) freigesetzt, was zu einer Depolarisation führt. Die Depolarisation breitet sich längs der Muskelfaser aus und führt zur Kontraktion (Feldberg; Dale und Mitarb.). Das Acetylcholin wird an der Endplattenmembran durch die ACh-Esterase sehr rasch abgebaut (Rothenberg u. Nachmansohn). Dadurch ist eine Repolarisation möglich. Hohe Konzentrationen von ACh lähmen die Endplatte durch Dauerdepolarisation (Feldberg). Ein typisches Beispiel hierfür ist die E-605-Vergiftung (Erdmann und Lendle).

Die Relaxation infolge Blockierung der neuromuskulären Erregungsübertragung kann auf drei prinzipiell verschiedenen Wegen erfolgen:

Die Relaxation durch Dauerdepolarisation entsteht durch die depolarisierende Wirkung bestimmter Stoffe wie Decamethonium und Succinylcholin an der motorischen Nervenendplatte (Castillo u. de Beer; Zaimis), die dadurch für die Wirkung

des ACh unerregbar wird (Paton). Ausserdem kommt es hierbei zu einer Depolarisation an der Muskelfasermembran (Steinke u. Vogel).

Die Relaxation durch Antidepolarisation ist charakteristisch für d-Tubocurarin und wird allgemein als Substratkonkurrenz der Moleküle des relaxierenden Mittels mit dem ACh an der Rezeptorstelle der motorischen Endplatte angesehen. Das in normaler Menge freigesetzte ACh reicht dann nicht mehr aus um eine Depolarisation für die Auslösung einer Muskelkontraktion hervorzurufen (Paton u. Zaimis).

Die Relaxation durch ACh-Mangel kann durch Stoffe wie Procain und Botulismus-Toxin erzeugt werden, welche die Bildung von ACh oder dessen Freisetzung an der motorischen Nervenendfaser herabsetzen (Burgen u. Mitarb.).

Der „Dualblock" stellt einen allmählichen Übergang von der Reaktion eines Depolarisationsblockes in die Reaktion eines antidepolarisierenden Blockes dar. Diese Art des neuromuskulären Blocks kommt gelegentlich nach grossen Dosen depolarisierender Muskelrelaxantien zustande, ist aber auch bei Säuglingen und Neugeborenen nach einer Einzeldosis beobachtet worden (Churchill-Davidson u. Mitarb.; Churchill-Davidson). Ausserdem besteht die Gefahr eines Dualblockes beim Übergang von nicht-depolarisierenden auf depolarisierende Relaxantien.

2. Die Cholinesterasen

Acetylcholinesterase (AChE) oder echte Cholinesterase

Die AChE kommt in den Erythrocyten, im Nervensystem, aber auch in der Muskulatur und Plazenta vor und kann als Bestandteil der Zellmembran angesehen werden (Augustinsson; Augustinsson u. Nachmansohn). Die physiologische Bedeutung der AChE liegt in der Inaktivierung des ACh.
Nach Augustisson sowie Ammon u. Dirscherl kann die echte Cholinesterase die Bis-cholinester der Dicarbonsäuren C-4 bis C-10, zu denen das Succinyl-bis-cholin gehört, nicht spalten.

Serumcholinesterase (SChE) oder Pseudocholinesterase (PChE)

Nach den Untersuchungen von Ord u. Thompson kommt die PChE ausser im Serum auch im Nervengewebe, in der Herz- und Darmmuskulatur sowie in der Leber vor. Die physiologische Bedeutung der SChE ist noch ungeklärt. Wie eine Übersicht bei Ammon u. Dirscherl zeigt, erstreckt sich der Wirkungsmechanismus der SChE, wie sie im Serum vorliegt, unter anderem auf eine Reihe von Estern des Cholins. Auch die Bis-cholinester der aliphatischen Dicarbonsäuren (C-4 bis C-10) werden durch die SChE gespalten. Besonders gut bekannt ist die enzymatische Spaltung des Succinyl-bis-cholins, des Bis-cholins der Bernsteinsäure, die von Bovet u. Mitarb.; Bovet-Nitti; Whittacker u. Wijesundera; Tsuji u. Foldes untersucht wurde.

Serumcholinesterase-Aktivität bei Gesunden

Untersuchungen von Callaway u. Mitarb. über die SChE-Aktivität an gesunden Menschen zeigten, dass die Werte untereinander individuelle Unterschiede aufweisen, wobei anscheinend Alter, Geschlecht, Konstitution, Tageszeit und Witterungslage keine Rolle spielen. Die Werte bei jeder einzelnen Untersuchungsperson sind jedoch über Tage und Monate konstant.

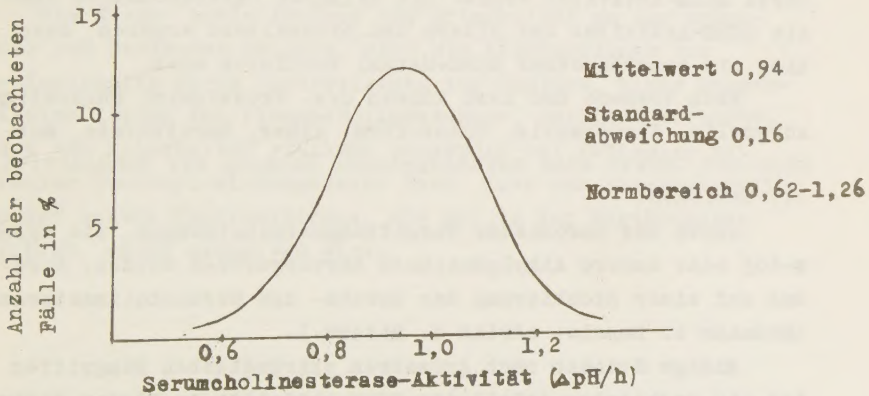

Fig.1: Verteilungskurve der Serumcholinesterase-Aktivität von 120 gesunden erwachsenen Männern und Frauen (nach Vorhaus und Kark).

Erniedrigte Serumcholinesterase-Aktivität

Antopol u. Mitarbeiter fanden als erste, dass bei Schädigungen des Leberparenchyms die SChE-Aktivität erniedrigt ist. Wie die nachfolgenden Untersuchungen ergaben, ist bei Patienten mit chronischen Leberschädigungen die SChE-Aktivität stärker erniedrigt als bei solchen mit akuten Leberer-krankungen (Butt u. Mitarb.; Kunkel u. Ward; Vorhaus u. Kark; Maier).

Auch bei Mangelernährungen und chronisch konsumierenden Erkrankungen ist eine erniedrigte SChE-Aktivität festgestellt worden (Waterlow; McCance). Sie ist auf einen allgemeinen Proteinmangel und auf eine Störung der Leberfunktionen zurückzuführen.

Eine verminderte SChE-Aktivität ist noch bei verschiedenen Arten von Anämien wie z.B. bei Perniciosa, Sprue, Leukämie, Myelophthise, hämolytischer Anämie, sekundärer Anämie nach Blutverlust und bei chronischen Infektionen gefunden worden (Dikshit u. Mahal; Sawitsky u. Mitarb.).

Kaufman u. Mitarbeiter berichten von einem fünfzehn Monate alten Kind, bei dem es zu einer verlängerten Apnoe nach Verabreichung einer normalen Dosis Succinylcholin kam, und die nachträgliche Untersuchung des Serums eine stark verminderte SChE-Aktivität ergab. Die weiteren Untersuchungen über die SChE-Aktivität der Eltern und Grosseltern ergaben, dass hier ein erbgebundener SChE-Mangel vorliegen muss.

Nach Vorhaus und Kark können u.a. Prostigmin, Physostigmin, Adrenalin, Strophantin, Chloroform, Äther, Barbiturate, Morphin und Codein eine vorübergehende Hemmung der SChE-Aktivität bewirken.

Akute und chronische Vergiftungserscheinungen, die durch E-605 oder andere Alkylphosphate hervorgerufen werden, beruhen auf einer Blockierung der Gewebs- und Serumcholinesterasen (Erdmann u. Lendle; Adrian u. Mitarb.).

Einige Stunden nach grösseren chirurgischen Eingriffen ist ein merklicher Abfall der SChE-Aktivität im Plasma festzustellen, der ein bis zwei Tage anhält, in den folgenden Tagen aber langsam wieder ansteigt (Holle u.Mitarb.).

3. Das Succinyl-bis-cholin

Pharmakologische Vorbemerkungen

Bereits im Jahre 1941 zeigte Glick, dass das Succinyl-bis-cholin (= Succinylcholin) durch eine im Pferdeserum vorkommende Esterase wie auch in alkalischen Lösungen hydrolysiert wird. Damals waren die muskellähmenden Eigenschaften des Succinylcholins jedoch noch nicht bekannt.

Bovet[+] und Mitarbeiter[++] fanden als erste im Jahre 1949 die muskelerschlaffende Wirkung des Succinylcholins. Wie weitere Untersuchungen dann zeigten, beruht die relaxierende Wirkung des Succinylcholins auf einer Dauerdepolarisation an der motorischen Endplatte und an der Muskelfasermembran.

Nach den Beobachtungen von Bourne und Mitarbeitern dauert die Apnoe nach einer Dosis von 1,1 mg/kg Körpergew. bei den meisten Patienten 2-6 Minuten. Passon und Katz, welche die Relaxationsdauer untersuchten, fanden für eine Succinylcholindosis von 1 mg/kg Körpergew. einen Ausfall der indirekten elektrischen Muskelerregbarkeit von 4-6 Minuten. Eine Erhöhung der Succinylcholindosis verlängert die Relaxationsdauer nur geringfügig und keineswegs in proportionalem Ausmass (Bourne u.Mitarb.; Borders u. Mitarb.).

Wie Evans- sowie Borders und Mitarbeiter an der Apnoedauer von Patienten zeigten, wird die Wirkungsdauer von Succinylcholin durch Verabreichung von Cholase, einer konzentrierten Lösung von Plasmacholinesterase, merklich verkürzt. Evans[+] und Mitarbeiter stellten ausserdem bei Patienten mit normaler Succinyl-Wirkungsdauer fest, dass das Succinylcholin von der echten Cholinesterase, wie sie in den Erythrozyten vorliegt, nicht gespalten wird.

4. Die Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität

Die Cholinesterase im Patientenserum spaltet von einem geeigneten Substrat (z.B. Acetylcholinchlorid) Säure ab. Diese Säure (in diesem Fall Essigsäure) kann auf verschiedene Weise gemessen werden:

Bei der gasanalytischen Methode nach Ammon treibt die aus dem beigegebenen Acetylcholin fermentativ abgespaltene Essigsäure aus dem zugesetzten Bicarbonatpuffer eine äquivalente Menge CO_2 aus. Diese CO_2-Produktion wird in der Zeiteinheit volumetrisch bestimmt und gilt als Mass der Fermentaktivität.

Bei der von Michel entwickelten elektrometrischen Methode läuft die fermentative Spaltung in einer gepufferten Lösung ab. Der pH-Abfall pro Zeiteinheit wird elektrometrisch gemessen und gilt als Mass der Fermentaktivität.

Bei der Indikatormethode ändert die durch die Serumcholinesterase von einem entsprechenden Substrat (Cholinester) abgespaltene Säure die Farbe eines pH-empfindlichen Indikators. Die Farbe des Indikators wird mit einem Test-Farbstreifen verglichen (Meyer u. Wilbrandt). Bei der von uns angewendeten Acholest-Methode[+)] wird das Zeitintervall (Acholest-Zeit) bis zum Erreichen einer Farbnuance, verglichen mit dem Test-Farbstreifen, als Mass für die Serumcholinesterase-Aktivität angesehen.

+) Das Testpapier für den von Sailer und Braunsteiner entwickelten Indikator-Plättchentest wird von den „Österreichischen Stickstoffwerken A.G. Linz" hergestellt und mit ACHOLEST bezeichnet.

Problemstellung

Seit der Einführung von Succinylcholin in die moderne Narkosepraxis wurden immer wieder einzelne Fälle beschrieben, in denen es nach der Anwendung von Succinylcholin zu einer erheblichen Verlängerung des Atemstillstandes kam.

Evans[+] u. Mitarb. sowie Bourne u. Mitarb. konnten bei mehreren Patienten, bei denen nach der Relaxation mit Succinylcholin eine verlängerte Apnoe eintrat, eine verringerte Aktivität der Cholinesterase im Plasma nachweisen. Andere Autoren wie Reid und Neill; Forbatt u. Mitarb.; Lehmann; Fuchs; Kaufman u. Mitarb. berichteten ebenfalls über Fälle von verlängerter Apnoe nach Succinylcholin, bei denen eine verringerte SChE-Aktivität vorlag. Andererseits konnten Evans u. Mitarb.; Borders u. Mitarb. sowie Calvert u. Mitarb. durch Verabreichung von konzentrierter Plasmacholinesterase die Relaxationsdauer nach Succinylcholin verkürzen.

Auf Grund dieser Tatsachen kamen die oben genannten Autoren zu der Folgerung, die SChE-Aktivität sei bestimmend für die Wirkungsdauer von Succinylcholin. Unter diesen Gesichtspunkten führte Grohmann Untersuchungen an Seren von 102 Patienten durch und konnte zeigen, dass die Relaxationsdauer nach Anwendung von Succinylcholin etwa in umgekehrt proportionalem Verhältnis zur SChE-Aktivität steht.

Diese Bestimmungen wurden mit verhältnismässig zeitraubenden und komplizierten Methoden durchgeführt (gasanalytische Methode nach Ammon, elektrometrische Methode nach Michel).

Sailer und Braunsteiner haben eine sehr einfache Papierplättchen-Testmethode (Acholest) beschrieben, die uns für eine schnelle präoperative Bestimmung der SChE-Aktivität geeignet erschien. Neuerdings haben auch Churchill-Davidson[+] und Griffiths die Bestimmung der SChE-Aktivität mit einem Indikator-Plättchentest für die Anaesthesie empfohlen.

Es war in diesem Zusammenhang von Interesse:

1. allgemein den Prozentsatz von verlängerter Relaxationsdauer einerseits und verlängerter Acholestzeit andererseits in unserem klinischen Operationsgut zu bestimmen,
2. die Beziehung zwischen Acholestzeit und Relaxationsdauer zu ermitteln und damit
3. die Acholest-Methode auf ihre Brauchbarkeit in der klinischen Anaesthesie zu untersuchen.

Diese Untersuchungen erschienen uns besonders angezeigt bei Patienten mit Lebererkrankungen und Kachexie, bei denen Evans auf Grund seiner Beobachtungen und den Mitteilungen in der Literatur von der Anwendung von Succinylcholin ganz abriet.

M e t h o d i k

Es wurde die Annahme von Evans und Bourne zugrunde gelegt, dass eine verlängerte Relaxationsdauer nach Anwendung von Succinylcholin durch eine verminderte Aktivität der Cholinesterase im Plasma verursacht wird.

Im Hinblick darauf wurde bei Patienten, die mit Succinyl-bis-cholin relaxiert wurden, die ChE-Aktivität im Serum mit der Acholest-Methode bestimmt und mit der Relaxationsdauer einer Standarddosis von 1 mg/kg Körpergewicht Succinylcholin verglichen.

In einem Zeitraum von neun Monaten standen uns für diese Untersuchungen 1135 Patienten von zwei Abteilungen der Chirurgischen Universitätsklinik zur Verfügung. Es handelte sich dabei um den Teil des Operationsgutes, das innerhalb des Vormittagsprogrammes versorgt wurde. Aus dem Operationsprogramm des Bereitschaftsdienstes wurden nur die Fälle auf ihre Fermentaktivität untersucht, bei denen eine verlängerte Relaxationsdauer festgestellt worden war.

Am Vormittag wurde bei einer Anzahl von Patienten unmittelbar vor ihrer Relaxation mit Succinylcholin jeweils ca. 5 ml Blut mit einer Spritze aus einer Armvene entnommen und in bereitgestellte, gezeichnete Reagenzgläser entleert. Das Blut wurde am Nachmittag zur Abtrennung des Serums bei einer Tourenzahl von ca. 3000 U/Min. etwa 5 Minuten lang zentrifugiert und anschliessend das Serum für die Bestimmung der ChE-Aktivität abpipettiert.

I. Die Acholest-Methode

Die zu bestimmende Pseudocholinesterase im Serum spaltet aus einem bestimmten Substrat - ein Cholinester, der von der Herstellerfirma nicht genannt wird - Säure ab, die das pH des Milieus nach der sauren Seite verschiebt und Farbänderungen eines beigegebenen Farbindikators (Bromthymolblau) im Plättchen hervorruft. Der zeitliche Verlauf dieser Farbänderungen ist abhängig von der Fermentaktivität.

Als Hilfsmittel werden benötigt:

1. Cholinesterase-Testpapier (gelb)
2. vier Objektträger
3. Pipetten mit 1/100 ml Teilung
4. Vergleichsfarbstreifen
5. Stoppuhr
6. Pinzette

0,05 ml des zu untersuchenden Serums werden auf einen Objektträger gebracht und mit dem Teststreifen (2 x 1 cm) bedeckt. Daneben wird der Vergleichsfarbstreifen gelegt. Beide Plättchen werden danach mit einem zweiten Objektträger abgedeckt. Das ursprünglich orangegelbe Testpapier schlägt nach Kontakt mit dem Serumtropfen in einen blaugrünen Farbton (pH = 7,4) um und geht nun allmählich über verschiedene grüngelbe Farbtönungen wieder in eine gelbe Farbe (pH = 6,7) über. Da der zeitliche Ablauf dieser Farbänderungen von der SChE-Aktivität abhängt, gilt die gemessene Dauer der Farbänderung bis zur Gleichheit mit der Vergleichsfarbe als Mass der SChE-Aktivität.

Die Reaktion soll bei einer Raumtemperatur von etwa 20° C erfolgen.

Zeit (min)	Aktivität der Serumcholinesterase
unter 7	„erhöht"
7 - 18	„normal"
19 - 35	„erniedrigt"
über 35	„stark erniedrigt"

Tab.1 - Gruppeneinteilung für SChE-Aktivität und gemessene Acholest-Zeit (modifiziert aus der Gebrauchsanweisung für Acholest, Österreichische Stickstoffwerke AG Linz, übernommen).

II. Die manometrische Methode mit der Warburg-Apparatur

6 mg Acetylcholin in Bicarbonat-Ringerlösung und 0,1 ml Serum werden nach Temperieren in der Ansatzbirne im Hauptgefäss zusammengebracht (Zeit 0). Die dann erfolgende Kohlensäureentwicklung wird manometrisch bestimmt. In den ersten 40 Minuten ist die Geschwindigkeit der Kohlensäure-Freisetzung eine lineare Funktion der Zeit. Als Mass für die Cholinesterase-Aktivität wird die Kohlensäure-Entwicklung in den ersten 25 Minuten benützt.

Bei der Serumbestimmung in der Warburg-Apparatur werden im Normalserum in 25 Minuten 20-25 % des Endwertes der Reaktion erreicht. Man sagt, die SChE-Aktivität sei

bei	35 - 30 %	erhöht
"	30 - 25 %	hoch normal
"	25 - 20 %	normal
"	20 - 17 %	leicht erniedrigt
"	17 - 13 %	erniedrigt
"	13 - 10 %	stark erniedrigt
unter	10 %	extrem erniedrigt

Tab.2 - Einteilung der nach der volumetrischen Methode in der Warburg-Apparatur bestimmten Werte der SChE-Aktivität.

Die Werte der SChE-Aktivität werden bei der Acholest-Methode in Minuten, bei der manometrischen Methode in Prozent des Endwertes angegeben.

SChE-A	erhöht	normal	erniedrigt	stark erniedrigt
Acholest-Methode	unter 7'	7-18'	19-35'	über 35'
Warburg-Apparatur	35-25 %	25-20 %	20-13 %	unter 13 %

Tab.3 - Gruppeneinteilung der Acholest-Werte und die entsprechende Einteilung der Werte aus der manometrischen Methode.

III. Die Bestimmung der Relaxationsdauer

Als Kriterium für die Abbaugeschwindigkeit des Succinylcholins im Organismus wurde die Relaxationsdauer der Muskulatur angesehen. Die exakte Bestimmung der Relaxationsdauer ist mit der indirekten elektrischen Erregbarkeit der Extremitätenmuskulatur möglich. Sie ist von der Narkosetiefe und anderen physiologischen Veränderungen weitgehend unabhängig.

Die Dauer der Apnoe ist nur unter dem Vorbehalt als vom Relaxans hervorgerufene Dauer der Zwerchfell-Lähmung anzusehen, wenn Reflexe durch den Reiz des Tubus bei zu flacher Narkose, eine zu tiefe Narkose oder die Hyperventilations-Hypocarbie als Ursache für die Apnoe ausgeschlossen werden können. Wir haben diese Gesichtspunkte bei der Narkoseeinleitung sorgfältig beachtet, sodass wir eine Apnoedauer von länger als zehn Minuten als verlängerte Relaxationsdauer werten konnten. Diese Bestimmungen wurden u.a. durch die Prüfung des Lidreflexes bzw. Konjunktivalreflexes ergänzt.

Ergebnisse

Unter 1135 Patienten, die mit Succinylcholin relaxiert wurden, befanden sich fünf mit verlängerter Apnoe, die wir sicher als verlängerte Relaxationsdauer werten können; das sind 4,4 ‰

	Acholest	davon verlängerte Relax.-Dauer (über 10 Min.)
mässig verlängert (19-35 Min.)	66	4
stark verlängert (über 35 Min.)	3	1
	n = 69 = 6,1 ‰	n = 5 = 4,4 ‰

Tab.4 - Anteil von verlängerter Acholest-Zeit und verlängerter Relaxationsdauer bei 1135 Patienten.

Diese fünf Patienten mit verlängerter Relaxationsdauer fanden sich in der Gesamtzahl von 2580 Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraums von neun Monaten Succinylcholin erhielten, und die lediglich auf ihre Relaxationsdauer beobachtet wurden, bei denen aber keine Fermentkontrollen vorgenommen wurden. Das entspricht einer Häufigkeit von 2 ‰ . Bei diesen fünf Patienten mit verlängerter Relaxationsdauer wurde auch die Acholest-Zeit als verlängert vorgefunden. Die Succinylcholin-Dosierung bewegte sich zwischen 60-80 mg als Gesamtdosis (Tab.5). Darunter war ein Säugling, der 3 x 5 mg Succinylcholin erhielt (s. Kasuistik Fall III).

Patient Nr. (aus Tab.6)	66 K.	23 V.	2 R.	48 E.	21 B.
Relaxationsdauer (Min.)	10	15	25	80	90
Acholest-Zeit (Min.)	30	25	28	20	120
Succinyldosis (mg)	60	70	70	80	3 x 5

Tab.5 - fünf Patienten mit verlängerter Relaxationsdauer und ihre Acholest-Zeit unter Berücksichtigung der Succinylcholin-Dosis.

Bei 1135 Patienten, deren Blutserum mit der Acholest-Methode untersucht wurde, war in 69 Fällen die Acholest-Zeit verlängert, das sind 6,1 % (Tab. 4 und 6).

Tab.6 - 69 von1135 Patienten mit verlängerter Acholestzeit

(Diagnose, Besonderheiten mit Krankheitsverlauf, Relaxationsdauer und vereinzelt Serumuntersuchungen in der Warburg-Apparatur zur Ergänzung)

Nr.	Patient	Alter u. Geschlecht	Diagnose	klinische Besonderheiten	Warburg % (n20-25')	Acholest-Zeit (n 7-18')	verlängerte Relaxation (n 4'-6'
1	E.	33, w	Hydronephrose			21	-
2	R.	51, w	Mamma-Ca		5,0	28	25
3	S.	28 w	Basedow-Struma			23	-
4	M.	62, m	Hypernephr-Ca	Leber 2 Qf; ges.Ew.5,7g%		25	-
5	H.	82, m	Prostatahypertr.			25	-
6	M.	61, m	Magen-Ca			23	-
7	P.	47, m	Hypernephr.-Ca	Lungenmetastasen		25	-
8	A.	71, m	Nieren-Ca	Kachexie		25	-
9	L	57, w	Choledochusstein	ges.Ew.6,55g%		25	-
10	F.	63, m	Lebercirrhose Ösophagus-Ca	Leber 4 Qf; ges.Ew.9,5 g%		21	-
11	S.	56, m	Rectum-Ca			20	-
12	K.	71, m	Prostatahypertr.	Leber 4 Qf		19	-
13	B.	40, w	Cholelithiasis	Hepatitis		20	-
14	G.	62, m.	Colon asc.-Ca	Leber vergr. Bili 0,85 g%	5,0	40	-
15	F.	20, m.	Appendic.acuta			19	-
16	H.	74, m.	Durchblut.Störg.	Diabetes		33	-
17	H.	57, m.	Leberabscesse	Lebernekrose; red.Zust.		20	-
18	H.	61, w.	Cholelithiasis	Diabetes		22	-
19	S.	68, m.	Durchblut.Störg.	Lebercirrhose	6,8	24	-
20	H.	54, m.	retrop.Sarkom			22	-
21	B.	1 Tag	Neugeb. Analatresie		5,0	120	90

a-ent	Alter u. Geschlecht	Diagnose	klinische Besonderheiten	Warburg % (n20-25%)	Acholest-Zeit (n 7-18')	verlängerte Relaxation (n 4-6')
F.	52, m	Bronchial-Ca			19	-
V.	76, m	Magen-Ca	Neomycin		25	15
W.	55, m	Suboccip.Dekompr.			19	-
H.	40, m	Endangitis oblit.			20	-
G.	37, w	unsp.Ureterstein			20	-
B.	45, w	Ovarial-Ca	Neomycin		30	-
R.	56, w	Blasen-Ca			20	-
K.	65, m	Blasen-Ca	Leberverfettg.		20	-
H.	74, w	Blasen-Ca			20	-
L.	62, m	Hypernephr.-Ca			20	-
K.	60, m	chron.Appendicit.			20	-
S.	33, w	Halslymphkn.tbc			26	-
S.	56, m	Ureterstein			20	-
T	63, m	Cystenniere	red.Zustand		20	-
H.	40, w	Uterus-Ca			23	-
S.	35, m	Struma nodosa			21	-
V.	45, w	Cholelithiasis	Leber 2 Qf		23	-
M.	60, m	Bronchial-Ca			22	-
K.	61, m	Magen-Ca (Ulcus)			23	-
T.	84, m	Durchblut.Störg.	Lebercirrhose		20	-
S.	69, w	Magen-Ca			25	-
S.	68, m	Gangrän, li Bein			20	-
J.	60, w	Cholelithiasis			21	-
W.	61, m	Milzvenenthromb.			20	-
S.	34, w	Bandscheibenvorf.			20	-
E.	54, w	Pankreasnekrose	Bilirub.Serum 1,3 mg%		28	-
E.	65, m	Cardia-Ca			20	80
G.	17, w	Progenie			23	-
S.	36, w	Recidivstruma			20	-
D.	26, m	Contusio cerebri			22	-
S.	50, w	Struma			20	-
H.	60, w	Cholecystitis	ges.Ew.5,2 g%		20	-
E.	21, w	Struma			23	-
H.	16, w	Beinthrombose			29	-
K.	64 m	Magen-Ca	ges.Ew.4,9 g%; Lebermetastasen		22	-

Nr.	Patient	Alter u. Geschlecht	Diagnose	klinische Besonderheiten	Warburg % (n20-25%)	Acholest-Zeit (n 7-18')	verlängerte laxat (n 4-
57	V.	55, w	Gallensteine			20	-
58	A.	40, w	Cholecystitis			20	-
59	H.	48, m	Blasen-Rect.-Fistel	Reverin		20	-
60	K	59, m	Bronchial-Ca	ges.Ew.6,0g%		22	-
61	S.	46, m	Kleinhirn-Tumor			24	-
62	M.	64, w	Sigma-Ca			20	-
63	H.	62, m	Cholelithiasis			22	-
64	K.	48, m	Blasen-Ca	Kachexie		26	-
65	D.	73, m	Narbenstriktur	Leber 2 Qf; Urämie		23	-
66	K.	51, m	Struma nodosa	ges.Ew.6,55g%; Hb 65 %	8,2	30	10
67	G.	61, m	Colicholecystitis	Reverin; 9,5 g% Hb	0,5	120	-
68	J.	34, w	Struma nodosa			23	-
69	F.	42, m	Aortenisthmusstenose.		12,3	22	-

Bei zwei von den 69 Patienten war die Acholest-Zeit mit je 120 Minuten extrem verlängert. Bei dem einen dieser Patienten war die Relaxationsdauer auf 90 Minuten verlängert, während beim anderen Patienten eine normale Relaxationsdauer vorlag. Bei einem weiteren Fall (Kasuistik, Fall 1) war die Acholest-Zeit mit acht Minuten völlig normal, die Relaxationsdauer jedoch auf 90 Minuten verlängert.

Bei einigen Kontrollen von verlängerten Acholest-Werten mit der manometrischen Methode in der Warburg-Apparatur (Tab.7) fand sich sieben mal eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse, während in zwei Fällen, die wir in der Kasuistik näher beschreiben, die mit der Acholest-Methode ermittelten Werte von denen der Warburg-Methode beträchtlich differieren.

Acholest-Werte (normal 7-18 Min.)	120	120	40	30	28	24	22	8	15
Warburg-Werte (normal 20-25 %)	0,5	5,0	5,0	8,2	5,0	6,8	12,3	6,0	6,4
Verlängerung der Relax.-Dauer(Min.)	-	90	-	10	25	-	-	90	-

Tab.7 - Vergleich von Acholest-Werten mit Ergebnissen aus der manometrischen Methode unter Berücksichtigung der Relaxationsdauer.

In der Tabelle 7 finden sich auch vier Patienten, bei denen wir trotz verlängerter bis deutlich verlängerter Acholest-Zeiten und nach der Warburg-Methode erniedrigter ŞChE-Aktivität keine verlängerte Relaxationsdauer feststellen konnten.

36 % unserer Patienten mit verlängerter Acholest-Zeit waren Ca-Kranke (25:69), während der Anteil von Ca-Kranken von unserem hier untersuchten Gesamtkrankengut nur 11,5 % ausmacht (131:1135).

		davon Ca-Kranke	andere Erkrankungen
untersuchte Patienten-Seren	1135	131	1004
verlängerte Acholest-Zeit	69	25	44
verlängerte Relax.-Dauer	5	3	2

Tab.8 - Anteil der Ca-Kranken mit verlängerter Acholest-Zeit und verlängerter Relaxationsdauer.

Kasuistik

Bericht über zwei Fälle, bei denen die Acholest-Zeit im Normalbereich lag, aber eine verminderte SChE-Aktivität in der manotrischen Methode gefunden wurde:

1) Eine 54-jährige Patientin erhielt zur Intubation anlässlich einer Bronchoskopie 40 mg Succinylcholin i.v. verabreicht. Die Spontanatmung blieb bei dieser Patientin über eine Stunde aus. Nach dieser Zeit wurde eine Frischblut-Transfusion vorgenommen, woraufhin die Spontanatmung nach insgesamt eineinhalb Stunden wieder einsetzte. Die Untersuchung der SChE-Aktivität ergab in der Warburg-Apparatur einen Wert von 6 % (normal 20-25 %), während die Acholest-Zeit 8 Min. (normal 7-18 Min.) betrug (Doesel, Kinderheilstätte Wangen i.A.). [In die Errechnung der Prozentsätze wurde dieser Fall nicht einbezogen.]

2) Bei einer 42-jährigen Patientin, die wegen eines paranephritischen Abszesses operiert wurde, war die Relaxationsdauer nach der üblichen Succinyl-Verabreichung normal. Die in der Warburg-Apparatur gemessene SChE-Aktivität war mit 6,4 % stark erniedrigt, während der Acholest-Wert mit 15 Minuten im Normalbereich lag.
Dieser Fall wurde nur herausgefunden, weil bei der Patientin vorher im Rahmen einer Leberdiagnostik die SChE-Aktivität mit der Methode nach Ammon bestimmt worden war.

Bericht über einen Säugling mit verlängerter Relaxationsdauer nach Succinylcholin bei stark herabgesetzter SChE-Aktivität:

3) Ein Neugeborenes, 24 Stunden alt, wurde wegen einer Analatresie laparotomiert und erhielt einen Anus praeter-naturalis. Im Verlaufe der zweistündigen Operation wurden 3 x 5 mg Succinylbischolin i.v. verabreicht. Als 45 Minuten nach Operationsende die Spontanatmung noch nicht wieder zurückgekehrt war, entnahmen wir eine Blutprobe für unsere Fermentuntersuchungen und transfundierten 20 ccm gruppengleiches Frischblut. Prompt setzte eine, wenn auch insuffiziente Spontanatmung ein, die sich jedoch im Verlaufe der nächsten 12 Stunden nicht besserte. Der Säugling verstarb am folgenden Tage. Die Untersuchung der SChE erbrachte eine Acholest-Zeit von 120 Min. und eine Aktivität in der Warburg-Apparatur von 5 %.

Diskussion

Wenn die in der Literatur beschriebenen Fälle von verlängerter Apnoe nach Succinylbischolin ausschliesslich auf eine verminderte SChE-Aktivität zurückzuführen wären, dann müssten sich durch eine präoperative Bestimmung der SChE-Aktivität im Patientenserum derartige Zwischenfälle in Zukunft vermeiden lassen. Wir suchten daher nach einer Methode, mit der sich in kurzer Zeit und ohne grossen apparativen Aufwand die SChE-Aktivität bestimmen lässt. Da uns der Papierplättchen-Test „Acholest" auf Anregungen in der Literatur (Sailer und Braunsteiner) als derartige Methode geeignet erschien, untersuchten wir bei unseren Patienten die Beziehung zwischen Relaxationsdauer nach Succinylcholin und SChE-Aktivität mit der Acholest-Methode.

Bei 3392 durchgeführten Anaesthesien im Zeitraum von 9 Monaten wurde bei 2580 Patienten Succinylbischolin zur Relaxation verwendet. Hierbei wurde fünf mal (das sind 2 ‰ der Patienten, die Succinylcholin erhielten) eine verlängerte Relaxationsdauer von mehr als 10 Minuten nach einer Succinyldosis von 1 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Darunter waren zwei Patienten (das sind 0,8 ‰ der Patienten, die Succinylcholin erhielten) mit einer stark verlängerten Relaxationsdauer von 80 und 90 Minuten.

Zählt man die ersten drei Fälle mit verlängerter Relaxation von 10;15 u. 25 Minuten nicht zu derartigen schweren Zwischenfällen, dann stimmen unsere Ergebnisse in etwa mit den Beobachtungen von Churchill-Davidson[+] u. Griffiths überein, die bei etwa 2000 Succinylcholin-Anwendungen einen Zwischenfall mit verlängerter Apnoe beobachteten.

Von 1135 durchgeführten Bestimmungen der SChE-Aktivität mit der Acholest-Methode wurden 69 verdächtige Patienten herausgefunden, bei denen auf Grund ihrer verlängerten Acholest-Zeit eine Verlängerung der Relaxationsdauer nach Succinyl-

cholin zu erwarten wäre. Aber nur bei 5 von diesen 69 Patienten trat eine Verlängerung der Relaxationsdauer ein (Tab.6).

Während Fälle wie die ersten drei (verlängerte Relaxationsdauer von 10; 15 u. 25 Minuten) für den klinischen Anaesthesie-Betrieb keine Schwierigkeiten bereiten, dürften bei solchen mit verlängerter Apnoedauer von 80 und 90 Minuten Gegenmassnahmen wie die Anwendung von Frischblut oder Cholase empfehlenswert sein (Evans u.Mitarb.). Solche Fälle im voraus herauszufinden wäre von grösster Bedeutung.

Unter der Voraussetzung, dass die SChE-Aktivität ein zuverlässiges Kriterium für die Relaxationsdauer nach Succinylcholin darstellt, und die Acholest-Zeit der SChE-Aktivität tatsächlich entspricht, wäre auch zu erwarten, dass bei allen Patienten mit stark verlängerter Acholest-Zeit die Relaxationsdauer entsprechend verlängert vorliegen müsste.

Bei drei Patienten haben wir eine stark verlängerte Acholest-Zeit von 40; 120 u. 120 Minuten gefunden. Auch nach der manometrischen Methode war die SChE-Aktivität extrem erniedrigt. Die Relaxationsdauer war aber bei zwei von diesen Patienten normal, und nur bei einem Patienten fanden wir sie stark verlängert (Fall 3 der Kasuistik; Tab.7).

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, liegen die mit der Acholest-Methode ermittelten pathologischen Werte bei Vergleichsmessungen in der Warburg-Apparatur ebenfalls im pathologischen Bereich. Die Vergleichswerte lassen jedoch innerhalb dieses Bereichs keine auch nur angenäherte Übereinstimmung erkennen.

Fall 1 und 2 der Kasuistik (die beiden letzten Fälle der Tabelle 7) zeigen andererseits, dass trotz normaler Acholest-Zeit eine verminderte SChE-Aktivität vorliegen kann, wie aus den stark verminderten Werten nach der exakten gasanalytischen Methode zu ersehen ist.

Darüber hinaus haben wir mit der Acholest-Methode 69 verlängerte, d.h. „pathologische" Werte herausgefunden; das sind 6,1 %, die der Anzahl von fünf Patienten mit verlängerter Relaxationsdauer (= 4,4 ‰) nicht entsprechen (Tab.6). Diese Diskrepanz zwischen dem Anteil von verlängerten Acholest-Zeiten (6,1 %) und dem Anteil von verlängerter Relaxationsdauer (4,4 ‰) ist im folgenden zu untersuchen:

Da beim Acholest als einem Farbtest Veränderungen von Farbnuancen zu beurteilen sind, die relativ langsam vor sich gehen, wird die Bestimmung der Acholest-Zeit z.B. vom Farbempfinden (Farbsehen) des Untersuchers und von den Lichtverhältnissen der Umgebung abhängig sein. Wir haben Differenzen von 2 bis 5 Minuten beobachtet, die sich beim Farbvergleich nicht vermeiden lassen.

Fast die Hälfte der 69 Werte von verlängerter Acholest-Zeit liegt in dem Grenzbereich zwischen 19 und 21 Minuten (Tab.6). Da auch die 18 Min.-Werte und die knapp darunter nicht gesondert berücksichtigt sind, kann die nach den Vorschriften in der Literatur ermittelte Anzahl von verlängerten Acholest-Zeiten unter diesen Gesichtspunkten der Methodik wegen der eben beschriebenen Ableseungenauigkeit keine exakte Auslese für eine verminderte SChE-Aktivität darstellen.

Zulema, Jabsa und Mitarbeiter geben bei einem Vergleich der Acholest-Methode mit der manometrischen Methode für den Acholest-Bereich von 11,3 bis 56 Minuten eine durchschnittliche mittlere Fehlerbreite von ± 6,5 % an; das sind ± 2 1/4 Minuten. Diesem Wert entsprechen etwa unsere Beobachtungen. In dem extrem pathologischen Bereich stellen sie noch stärkere Schwankungen der Messwerte fest. Angaben über die mittlere Fehlerbreite in diesem für uns wesentlichen Bereich fehlen leider. Diese Untersucher kommen deshalb zu der Ansicht, dass es in dem für die Indikationsstellung chirurgischer Eingriffe wichtigen Bereich von 21,5 bis 43 Minuten notwendig sei, die orientierende Angabe der Testpapier-Methode durch eine manometrische Bestimmung zu kontrollieren.

Eine solche sehr kritische Bewertung der Acholest-Methode steht in einem gewissen Gegensatz zu anderen Untersuchern (Lang u. Intsesuloglu), die den Acholest in der inneren Medizin zu Leberdiagnostik benutzt haben und in Vergleichsuntersuchungen eine gute Übereinstimmung der Fermentwerte einer Verdünnungsreihe von Normalserum festgestellt haben. Pathologische Seren u.a. von Hepatitis-Kranken werden jedoch nicht mit den herkömmlichen exakten Methoden kontrolliert, sodass von diesen Untersuchern auch keine Aussage über Schwankungen im pathologischen Bereich gemacht werden kann.

Richterich hat bei Kontroll-Untersuchungen mit der elektrometrischen Methode einen Acholest-Normbereich von 12 bis 27 Minuten gefunden. Wie stark die Werte im pathologischen Bereich schwanken können, zeigen u.a. zehn Werte, für die mit der elektrometrischen Methode etwa 0,6 (Δ pH) gemessen wurde, die aber mit der Acholest-Zeit zwischen 11 und 91 Minuten schwanken.

Betrachtet man die 69 Patienten mit verlängerter Acholest-Zeit hinsichtlich der Art der Erkrankung (Tab.6), so findet man darunter einerseits 25 Ca-Kranke (≙ fast 36 %), während der Anteil der Ca-Kranken 131 (≙ 11,5 %) von insgesamt 1135 untersuchten Patienten ausmacht (Tab.8). Das gehäufte Vorkommen von verminderter SChE-Aktivität bei Ca-Kranken (Lang u. Intsesuloglu) und insbesondere bei solchen mit ausgedehnten Lebermetastasen ist bekannt. Ausserdem wurde die Beobachtung gemacht, dass bei Magen-Ca-Kranken (Fischer,G.) und bei Kranken mit Oesophagus-Ca (Churchill-Davidson[+]) die Wirkungsdauer von Succinylcholin länger ist als bei anderen Krankheitsgruppen.

Auch unter den insgesamt fünf Patienten mit verlängerter Relaxationsdauer befinden sich drei Ca-Kranke. Unter diesem Gesichtspunkt könnte der zu testende Personenkreis eingeengt, und wie das Zahlenverhältnis von 3:131 gegenüber 5:1135 (Tab.8) zeigt, eine günstigere Auslesequote erreicht werden. Da aber diese drei Patienten mit einer Acholest-Zeit von 28; 25 u. 20 Minuten in demselben Grenzbereich wie fast alle anderen 22 Ca-Patienten liegen (Tab.6), können diese mit der Acholest-Methode nicht gesondert herausgefunden werden.

Evans[+] und Grohmann stellten eine direkte Beziehung zwischen der SChE-Aktivität und der Apnoedauer nach der Verabreichung von Succinylchlin fest. Bei Evans[+] handelte es sich aber nur um fünf ausgesuchte Fälle. Diese Beziehung konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (Foldes; Argent u.Mitarb.). In der Literatur beschriebene Fälle von verlängerter Apnoe nach Succinylcholin, bei denen eine verringerte SchE-Aktivität festgestellt wurde, lassen auch nicht annähernd einen unteren Grenzbereich der erniedrigten

SChE-Aktivität erkennen, unterhalb dessen eine Verlängerung der Relaxationsdauer zu erwarten wäre. Es sind darunter zwar Fälle von verlängerter Apnoe beschrieben, bei denen die SChE-Aktivität 1/3 bis 1/4 des unteren normalen Grenzwertes betrug (Forbat u.Mitarb.; Reid u. Neill; Kaufman u.Mitarb.); aber in den meisten Fällen lagen Werte von nur gering verminderter SChE-Aktivität vor. Ebenso kann man aus den von Argent u. Mitarb. ermittelten Ergebnissen keine Schlüsse vom Grad der Verminderung der SChE-Aktivität auf die Relaxationsdauer ziehen. Argent u. Mitarbeiter kamen letztlich zu der Schlussfolgerung, dass man nicht allein die verminderte SChE-Aktivität für eine verlängerte Apnoe nach Succinylcholin heranziehen könne. In diesem Zusammenhang wiesen auch Foldes u. Mitarbeiter darauf hin, dass die ChE-Aktivität im Plasma und die Relaxationsdauer nach Succinylcholin nicht immer einander entsprechen müssen. Wie Tab. 4 und 7 sowie Fall 67 G. von Tab. 6 zeigen, braucht nicht einmal bei extrem verminderter SChE-Aktivität eine Verlängerung der Relaxationsdauer einzutreten.

Eben dieser Fall 67 G. von Tab. 6, bei dem trotz extrem erniedrigter SChE-Aktivität von 0,5 % nach Ammon (normal 20-25 %) und extrem verlängerter Acholest-Zeit von 120 Minuten (normal 7-18 Min.) die Relaxationsdauer normal war, demonstriert, dass die Wirkungsdauer des Succinylcholins nicht allein von der ChE-Aktivität des Plasmas abhängig ist.

Evans[+] stellte zwar bei in vitro Versuchen fest, dass das Succinylcholin durch die echte Cholinesterase, wie sie in den Erythrozyten vorliegt, nicht hydrolysiert wird. Damit ist aber noch nicht der Beweis erbracht, dass das Succinylcholin ausschliesslich durch die Cholinesterase im Plasma inaktiviert wird. Wie Untersuchungen von Ord und Thompson zeigten, kommt die SChE auch noch in den Muskel- und Nervenfasern vor. Ausserdem darf bezweifelt werden, dass die PChE-Aktivität im Serum unbedingt mit der einzelner Organe (Leber, Muskel, Nerv) identisch ist.

Unter Berücksichtigung der hier diskutierten Gesichtspunkte glauben wir, dass dem Acholest, der relativ schnell und ohne grossen apparativen Aufwand durchzuführen ist, in der Anaesthesiepraxis nicht die vermutete und vorausgesagte Brauchbarkeit beizumessen ist, da

a) die Serumcholinesterase-Aktivität offenbar nicht allein für die Relaxationsdauer nach Succinylcholin verantwortlich ist,

b) einzelne mit der Acholest-Methode gewonnenen Werte der Serumcholinesterase-Aktivität erheblich von den zum Vergleich mit der Warburg-Apparatur gewonnenen Werten abwichen (Tab.7) und daher zu falschen Schlüssen führen könnten,

c) Carcinom-Kranke zwar häufiger eine verlängerte Relaxationsdauer nach Succinylcholin aufwiesen, sich aber in keinem Fall von verlängerter Relaxationsdauer eine stark verlängerte Acholest-Zeit fand, sodass man auch bei dieser Krankheitsgruppe vom Grad der Verminderung der SChE-Aktivität nicht auf die Dauer der Relaxation schliessen konnte.

Zusammenfassung

In einem Zeitraum von neun Monaten wurden auf zwei Abteilungen der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen 3392 Operationen durchgeführt. Davon wurde bei 2580 Patienten Succinylbischolin zur Relaxation angewendet. Bei fünf Patienten beobachteten wir nach einer Dosis von 1 mg Succinylbischolin / kg Körpergewicht eine verlängerte Relaxationsdauer von jeweils 10; 15; 25; 80 und 90 Minuten.

Bei 1135 dieser Patienten haben wir das Serum auf die Pseudocholinesterase-Aktivität mit dem Papierplättchen-Test „Acholest" untersucht und in 69 Fällen (entspricht 6,1 %) eine verlängerte Acholest-Zeit von mehr als 18 Minuten gefunden. Hiervon war in 66 Fällen die Acholest-Zeit mit 19-35 Minuten mässig verlängert und in drei Fällen mit über 35 Minuten (jeweils 40; 120 und 120 Minuten) stark verlängert.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse und eines weiteren Falles aus der Kinderheilstätte Wangen i.A. wurde in der vorliegenden Arbeit die Beziehung zwischen Serumcholinesterase-Aktivität und Relaxationsdauer nach Succinylbischolin diskutiert und die Brauchbarkeit der präanarkotischen Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität im allgemeinen und der Acholest-Methode im besonderen zur Vermeidung einer verlängerten Relaxationsdauer geprüft.

Wir haben festgestellt, dass eine verlässliche Beziehung zwischen Serumcholinesterase-Aktivität und Relaxationsdauer nicht in jedem Falle besteht. Eine verminderte Serumcholinesterase-Aktivität muss nicht zu einer verlängerten Relaxationsdauer nach Succinylbischolin führen.

Vor allem aus diesem Grunde muss der Wert der Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität im allgemeinen wie im speziellen Falle der Acholest-Methode für die Verhütung einer verlängerten Relaxationsdauer nach Succinylbischolin bezweifelt werden.

Wir konnten bei Kontrolluntersuchungen mit der manometrischen Methode nach Ammon nicht in jedem Falle eine Übereinstimmung mit den Acholest-Zeiten erzielen. Dazu kommen Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der Acholest-Zeit, die den Wert des Acholest für die Anaesthesie-Praxis weiter einschränken.

Ausserdem wurde gefunden, dass bei Carcinom-Kranken eine verlängerte Relaxationsdauer anteilmässig häufiger vorkommt als bei anderen Erkrankungen.

Abschliessend wurden Möglichkeiten diskutiert, welche die voneinander abweichenden Beziehungen von verminderter Pseudocholinesterase-Aktivität und verlängerter Relaxationsdauer erklären könnten und dabei der unterschiedliche Fermentgehalt im Serum von dem einzelner Organe in Betracht gezogen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Adrian, E.D., W. Feldberg u. B.A. Kilby, The cholinesterase inhibiting action of fluorophosphonates. Brit. J. Pharmacol. 2, 56 (1947)

Ammon, R., Die fermentative Spaltung des Acetylcholins. Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934)

Ammon, R. u. W. Dirscherl, Fermente, Hormone, Vitamine. 3. Aufl. I, 129, Stuttgart, Thiemeverlag, 1959

Antopol, W., L. Tuchman u. A. Schifrin, Choline-esterase activity of human sera, with special reference to hyperthyroidism. Proc. Soc. exper. biol. Med. 36, 46 (1937)

Argent, D. E., O.P. Dinnick u. F. Hoobiger, Prolonged apnoea in man after suxamethonium. Brit. J. Anaesth. 27, 24 (1955)

Augustinsson, K.B., Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Cholinesterasen und ihre Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelforschung 4, 242 (1954)

Augustinsson, K.B. u. D. Nachmansohn, Studies on cholinesterase. J. Biol. Chem. 179, 543 (1949)

Borders, R.W., C.R. Stephen, W.K. Nowill u. R. Martin, The interrelationship of succinylcholine and the blood cholinesterases during anesthesia, Anesthesiology 16, 401 (1955)

Bourne, J.G., H.O.J. Collier u.G.F. Somers, Succinylcholine. Lancet 262, 1225 (1952, I)

Bovet, D., F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V.G. Longo u. R. Fusco, Recherches sur les poisons curarisants de synthèse. Arch. internat. Pharmacodyn. 88, 1 (1951)

Bovet-Nitti, F., Degradazione di Alcune Sostanze Curarizzanti per Azione di Colinesterasi. Rendic. Ist. Super San. 12, 138 (1949)

Bovet+, D., F. Bovet-Nitti, S. Guarino, V.G. Longo u. M. Marotti Proprietà farmacodinamiche di alcuni derivati della succinilcolina dotati di azione curarica. Rend. Ist. Sup. San. 12, 106 (1949)

Bovet++, D., F. Depierre, S. Courvoisier u. Y. de Lestrange, Recherches sur les poisons curarisants de synthèse. Arch. int. pharmacodyn. 80, 172 (1949)

Burgen, A.S.V., F. Dickens u. L.J. Zatman, The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. J. Physiol. 109, 10 (1949)

Butt, H.R., M.W. Comfort, T.J. Dry u. A.E. Osterberg, Values for acetylcholine esterase in the blood serum of normal persons and patients with various diseases. J. Lab. Clin. Med. 27, 649 (1942)

Callaway, S., D.R. Davies u. J.P. Rutland, Blood cholinesterase levels and range of personal variation in a healthy adult population. Brit. Med. J. 2, 812 (1951)

Calvert, J., H. Lehmann, E. Silk u. W.K. Slack, Prolonged apnoea after suxamethonium. Lancet 267, 354 (1954, II)

Castillo, J. u. E.J. de Beer, The neuromuscular blocking action of succinylcholine, J. of Pharmacol. Exper. Ther. 99, 458 (1950)

Churchill-Davidson, H.C., T.H. Christie u. R.P. Wise, Dual neuromuscular block in man. Anesthesiology 21, 144 (1960

Churchill-Davidson, H.C., Vortrag auf der Festsitzung der Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie am 30.11.1961 in Wien.

Churchill-Davidson, H.C. u. W.J. Griffiths, Simple test-paper method for the clinical determination of plasma pseudocholinesterase. Brit.Med.J. p. 994 (1961, II)

Dale, H.H., W. Feldberg u. M. Vogt, Release of acetylcholine at voluntary motor nerve andings. J. Physiol. 86, 353 (1936)

Dikshit, B.B. u. H.S. Mahal, Choline esterase in toxaemia. Quart. J. Exper. Physiol. 27, 41 (1937)

Doesel, Persönliche Mitteilungen. Kinderheilstätte Wangen i.A. 1961

Erdmann, W.D. u. L. Lendle, Vergiftungen mit esteraseblockierenden Insecticiden aus der Gruppe der organischen Phosphorsäure-Ester (E-605 u. Verwandte). Erg. Inneren Med. u. Kinderheilk. 10, 104 (1958)

Evans, F.T., P. W. S. Gray, H. Lehmann u. E. Silk, Sensitivity to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase, Lancet 262, 1229 (1952)

Evans, F.T., P.W.S. Gray, H. Lehmann u. E. Silk, Effect of pseudo-cholinesterase level on action of succinylcholin in man. Brit. Med. J. 136 (1953, I)

Feldberg, W., Der Nachweis eines acetylcholinähnlichen Stoffes im Zungenvenenblut des Hundes bei Reizung des Nervus lingualis. Arch. ges. Physiol. 232, 88 (1933)

Fischer, G., Die Besonderheiten der kurzwirkenden Muskelrelaxantien vom Typ der Bernsteinsäurebicholinester und die Bestimmung der Succinylzeit. Anaesthesist. 6, 102 (1957)

Foldes, F.F., M. Swerdlow, E. Lipschitz, G.R. van Hees u. S.P. Shanor. Comparison of the respiratory effects of suxamethonium and suxethonium in man. Anesthesiology, 17, 559 (1956)

Forbat, A., H. Lehmann u. E. Silk, Prolonged apnoea following injection of succinylcholine. Lancet 265, 1067 (1953)

Fuchs, H., Mangel an Pseudocholinesterase - eine Komplikation bei der Bronchoskopie in Narkose und Apnoe. Anaesthesist 5, 140 (1956)

Glick, D., Some additional observations on the specifity of cholinesterase. J. biol. Chem. 137, 357 (194

Grohmann, W., Serum-Cholinesterase und Succinylcholin. Anaesthesist 6, 136 (1957)

Holle, F., K.H. Stahm u. W. Teufel, Die Bedeutung der Serum-Cholinesterasebestimmung für Chirurgie und Anaesthesie. Anaestesist 3, 113 (1954)

Katz, R., Über den Einfluss der kontrollierten Beatmung auf die Dauer der künstlichen Muskelerschlaffung nach Succinyl-bischolin-chlorid. Inaug.-Diss. Tübingen 1962.

Kaufman , L.M.B., H. Lehmann u. E. Silk, Suxamethonium apnoea in an infant. Brit. Med. J. (1960,I) 166

Kunkel, H.G. u. S.M. Ward, Plasma esterase activity in patients with liver disease and the nephrotic syndrome. J. Exper.Med. 86, 325 (1947)

Lang, W. u. G. Intsesuloglu, Zur Methodik und klinischen Bedeutung der Cholinesterasebestimmung im Serum. Klin. Wochenschr. 40, 312 (1962)

Lehmann, H., Succinylcholine chloride and liver damage. Lancet 265, 143 (1953)

Maier, E.H., Serum-Cholinesterase und Leber-Erkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 81, 1674 (1956)

Mc Cance, R.A., E.M. Widdowson u. A.O. Hutchinson, Effect of under-nutrition and alterations in diet on the choline esterase activity of serum. Nature 161, 56 (1948)

Meyer, A. u. W. Wilbrandt, Zur Bestimmung der Aktivität der Cholinesterasen im menschlichen Blute. Helv. Physiol. Acta 12, 206 (1954)

Michel, H.O., An electrometric method for the determination of red cell and plasma cholinesterase activity. J. Lab. Clin.Med. 34, 1564 (1949)

Ord, M.G. u. R.H.S. Thompson, Pseudo-cholinesterase activity in the central nervous system. Biochem.J. 51, 245 (1952)

Passon, V., Succinylcholin intramuskulär, Inaug.-Diss. 1960 Tübingen.

Paton, W.D.M. u. E.J. Zaimis, Actions and clinical assessment of drugs which produce neuromuscular block. Lancet (1950, I) 568

Paton, W.D.M., Mode of action of neuromuscular blocking agents. Brith. J. Anaesth. 28, 470 (1956)

Reid, J.E. u. D.W. Neill, Succinylcholine apnoea. Lancet (1952, II) 1232

Richterich, R., Bestimmung der Serumcholinesterase mit Hilfe eines Indikator-Papiers. Schweiz.Med.Wschr. 92, 263 (1962)

Rothenberg, M.A. u. D. Nachmansohn, Studies on cholinesterase. J. Biol. Chem. 168, 223 (1947)

Sailer, S. u. H. Braunsteiner, Über eine neue, sehr einfache Methode zur Bestimmung der Serumcholinesterase-aktivität und ihre klinische Bedeutung. Klin.Wschr. 37, 986 (1959)

Sawitsky, A., M. Rowen u. L.M.A. Meyer, A study of cholin-esterase activity in the blood of patients with hematologic disease, J.Lab. Clin.Med. 34, 178 (1949)

Steinke, H.J. u. G. Vogel, Vergleichende Untersuchungen über den Angriffspunkt muskelerschlaffender Verbin-dungen. Pflügers Arch. 259, 152 (1954)

Tsuji, F.I. u. F.F. Foldes, Hydrolysis of succinylcholine in human plasma. Federation Proc. 12, 374 (1953)

Vorhaus, L.J. u. R.M. Kark, Serum cholinesterase in health and disease. Am. J.Med. 14, 707 (1953)

Waterlow, J., Liver choline-esterase in malnourished infants. Lancet (1950, I) 908.

Whittacker, V.P. u. S. Wijesundera, The hydrolysis of succinyldicholine by cholineaterase. Biochem. J. 52, 475 (1952)

Zaimis, E.J., The action of decamethonium on normal and denervated mammalian muscle. J. of Physiol. 112, 176 (1951)

Zulema Jabsa, M. Schönfelder u. H. Breuer, Vergleich zwischen der manometrischen und der Testpapier-Methode zur Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität im Serum. Klin. Wschr. 39, 966 (1961)

Herrn Professor Dr. W. D i c k möchte ich dafür danken, dass ich den praktischen Teil der Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Herrn Professor Dr. B a r k sei für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung auf der Anaesthesieabteilung gedankt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K r o n s c h w i t z von der Anaesthesieabteilung für seine Ratschläge und die Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Dozent Dr. H ö f l e r vom Tropenmedizinischen Institut möchte ich für die Serum-Untersuchungen mit der Warburg-Apparatur danken.

L e b e n s l a u f

Am 18. August 1934 bin ich in Russe/Bulgarien als Sohn des Diplom-Ingenieurs Liuben B a r a k o f f und seiner Ehefrau Clara, geb. Wahl, geboren.

Im Jahre 1943 kam ich im Zuge der Umsiedlung nach Deutschland.

Nach dem Besuch des Progymnasiums in Rottenburg/Neckar machte ich eine dreieinhalb-jährige Mechanikerlehre in einer Nähmaschinenfabrik in Stuttgart durch.

Anschliessend besuchte ich anderthalb Jahre lang das Gymnasium in Horb/Neckar und legte dort im März 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1957 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1959 in Tübingen ab. Das zweite klinische Semester verbrachte ich in Wien, das vierte an der Freien Universität Berlin. Die übrigen klinischen Semester war ich in Tübingen, wo ich mein Studium im Dezember 1962 mit dem Staatsexamen abschloss.

Zur Zeit bin ich am Fürst-Carl-Landeskrankenhaus in Sigmaringen auf der chirurgischen Abteilung als Medizinalassistent tätig.

Das Thema zu vorliegender Dissertationsarbeit erhielt ich im Oktober 1960 von Herrn Professor Dr. Bark. Die experimentellen Arbeiten führte ich mit kurzen Unterbrechungen in der Zeit von Oktober 1960 bis Dezember 1961 durch.

Tübingen, 7. Juni 1963.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen